

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :

**2 879 601**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national :

**04 13758**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : C 07 F 5/02 (2006.01), C 07 C 275/28

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

⑫② Date de dépôt : 22.12.04.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 23.06.06 Bulletin 06/25.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELO-  
PMENT Société en nom collectif — FR.

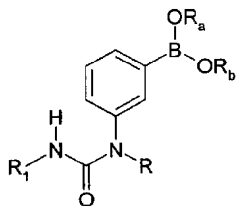
⑦② Inventeur(s) : MUSICKI BRANISLAV et MARTIN  
CEDRIC.

⑦③ Titulaire(s) :

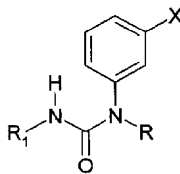
⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ NOUVEAUX COMPOSÉS DÉRIVÉS D'ACIDE PHENYL-BORONIQUE ET LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION.

⑤⑦ La présente invention se rapporte à des composés de  
formule (1) et (2), éventuellement sous forme de sels:



(1)



(2)

et

ainsi qu'à leur utilisation comme intermédiaires pour la  
synthèse de médicaments destinés au traitement et/ou à la  
prévention de conditions pathologiques liées aux récep-  
teurs PPAR.

L'invention concerne également un procédé de prépara-  
tion des composés (1) à partir des composés (2).

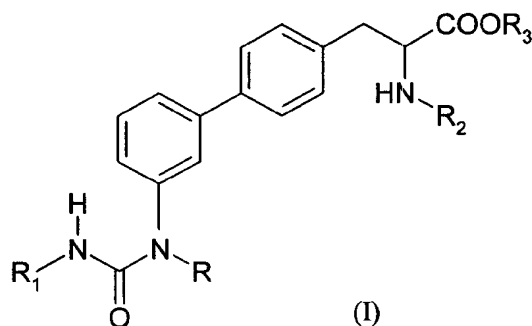
FR 2 879 601 - A1



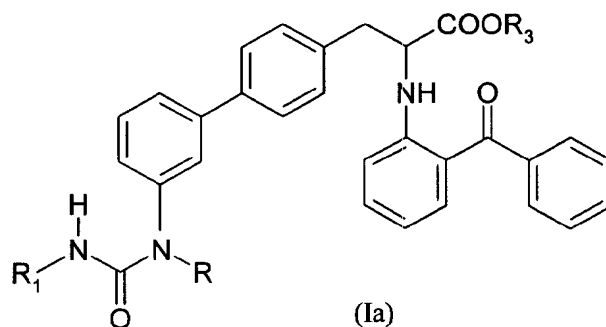
La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés d'acide phényl-boronique, utiles en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de composés présentant une activité pharmaceutique, ainsi qu'un procédé de préparation de tels dérivés d'acide phényl-boronique à partir de dérivés d'urée phényl-halogénés correspondants.

5

Les composés de la présente invention sont utiles en tant qu'intermédiaire pour la préparation de composés de formule (I) :



en particulier de formule générale (Ia) :



10

ainsi que leurs sels,

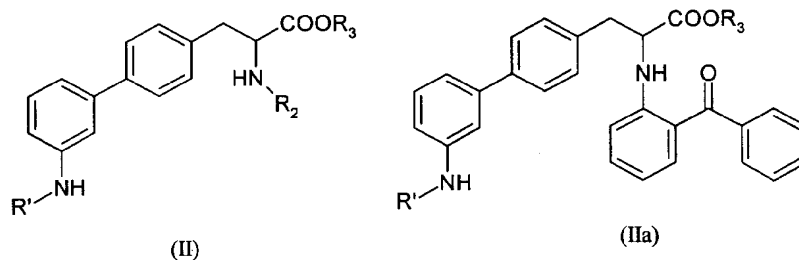
agissant en tant qu'agonistes partiels des récepteurs PPAR $\gamma$ . Ces derniers présentent donc une activité pharmaceutique et, en particulier, peuvent être mis en oeuvre pour la préparation de médicaments destinés au traitement et/ou à la

prévention de conditions pathologiques liées aux récepteurs PPAR (de l'anglais « Peroxy Proliferator-Activated Receptor »). Ces composés, ainsi que leurs différentes applications thérapeutiques, sont décrits dans la demande de brevet publiée sous le numéro WO 04/046091.

15

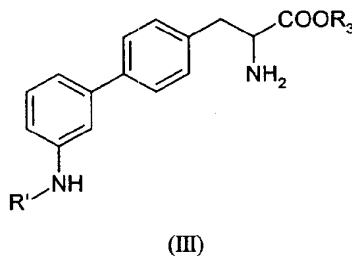
20

Cette demande de brevet WO 04/046091 décrit la préparation de ces composés agonistes des récepteurs PPAR $\gamma$  de formule (I) ou (Ia) par couplage d'intermédiaires biphenyl de formule (II) ou (IIa) suivantes :



avec différents isocyanates. Ce procédé n'est pas économiquement viable et conduit également à des sous produits de réaction, qui résultent de la réaction du groupe  $\alpha$ -amino avec ces isocyanates. Le plus souvent, ces sous produits de  
 5 réaction sont difficiles à éliminer.

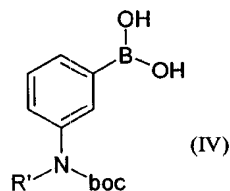
De plus, l'introduction du 2-benzoyl-phénylamino dans les composés de formule (IIa) ne se fait qu'avec de faibles rendements, à partir d'une énamine de l'amino libre des dérivés de formule (III) suivante :



10

et de la 2-benzoyl-cyclohexanone, suivie d'une aromatisation en présence de palladium sur charbon actif.

Les intermédiaires amino acides (III), dans lesquels la fonction amine est  
 15 éventuellement protégée, sont préparés par la méthode de Suzuki qui utilise un couplage entre des dérivés d'acide boronique de formule (IV) :



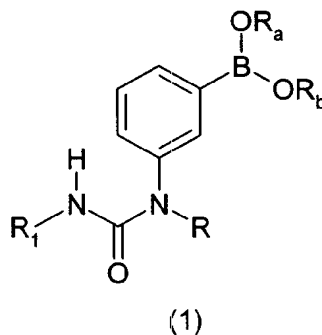
et des dérivés triflates, en présence d'un catalyseur de tetrakis(triphénylphosphine)palladium, suivi d'une déprotection du groupe protecteur  
 20 Boc. Le couplage de Suzuki mené dans le toluène en présence d'une solution aqueuse de  $K_2CO_3$ , comme décrit dans WO 04/046091, est accompagné d'une racémisation partielle du centre chiral, ce qui diminue la pureté énantiomérique.

La présente invention propose de fournir de nouveaux composés intermédiaires, permettant de conduire plus facilement aux composés de formule (I).

Les intermédiaires répondant à la formule générale (1) utilisés dans le cadre de l'invention sont des dérivés d'acides boroniques.

Les acides boroniques sont des intermédiaires de synthèse versatiles et des blocs de construction couramment utilisés dans la synthèse organique et la chimie combinatoire (Tyrrell, E., Brookes, P.: "The Synthesis and Applications of Heterocyclic Boronic Acids" *Synthesis* (2003), 4, 469-483; Duggan, P. J., Tyndall, E. M.: "Boron Acids as Protective agents and Catalysts in Synthesis" *J. Chem. Soc. Perkin Tr 1* (2002), 11, 1325-1393). Ils constituent aussi une classe importante de composés organiques dans des domaines scientifiques variés, tels que la chimie médicinale (Wulff, G. *Pure Appl. Chem.* (1982), 2093-2102; Kettner, C. A., Shnevi, A. B. *J. Biol. Chem.* (1984), Tian, Z. -Q.; Brown, B. B.; Mack, D. P.; Hutton, C. A.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* 1997 (62, 514-522; Barth, R. F.; Soloway, R. G. *Sci. Am.* (1990), 263, 68-73), la chromatographie par affinité (Clark, W., Hage, D. S. "Clinical Application of Affinity Chromatography" *Separation and Purification Reviews* (2003, 32(1), 19-60.; Psotova, J., Janiczek, O.: "Boronate Affinity Chromatography and its Application" *Chemicke Listy* (1995), 89 (10), ), la science des matériaux (Tuladhar, S. M.; D'Silva *Tetrahedron Lett.* (1992), 33, 265; Kimura, T; Yamashita, T; Koumoto, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* (1999) 40, 6631).

Les nouveaux composés dérivés d'acide boroniques selon l'invention, répondent à la formule générale (1) suivante :



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, et

5 R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, un radical aryle, un radical aralkyle, un radical hétéroaryle, ou un radical 9-fluorenylméthyle,

10 et R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont tels que définis ci-dessous :

- soit R<sub>a</sub> = R<sub>b</sub> = H,

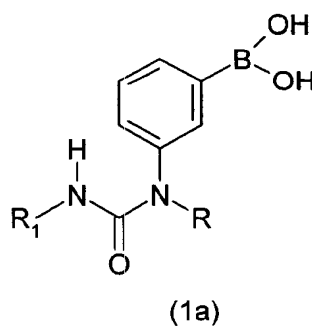
- soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont liés entre eux pour former une chaîne alkylène de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

15 ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

De préférence, le groupe R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

20 De préférence, le groupe R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical aryle, un radical aralkyle.

Un aspect préféré de l'invention est représenté par les composés (1) pour lesquels R<sub>a</sub>=R<sub>b</sub>=H, de formule suivante (1a) :



25 dans laquelle R<sub>1</sub> et R sont tels que définis ci-dessus pour (1), ainsi que leurs sels, solvates et hydrates.

En particulier, la présente invention a pour objet les composés de formule (1a) choisis parmi :

30 - Acide 3-(1-méthyl-3-naphtalène-2-yl-uréido)-phényl-boronique,

- Acide 3-[1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-uréido]-phényl-boronique,
- Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-uréido]-phényl-boronique,
- Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-uréido]-phényl-boronique,
- Acide 3-[1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl-boronique,
- 5 - Acide 3-[3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-uréido]-phényl-boronique,
- Acide 3-[1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-uréido]-phényl-boronique,
- Acide 3-(3-butyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique,
- Acide 3-(3-heptyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique,
- ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

10

Selon la présente invention, par radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, on entend un radical monovalent hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle.

15

Par alkylène, on entend un radical alkyle bivalent de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 et préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone, à moins qu'il en soit spécifié autrement.

20

Par radical alcényle et alcynyle, on entend radical monovalent hydrocarboné insaturé, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 12 atomes de carbone, comportant respectivement une double ou une triple liaison.

Par radical alcoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, on entend un radical  
25 alkyle ayant de 1 à 7 atomes de carbone relié au reste de la molécule par un atome d'oxygène. De préférence, le radical alcoxy est choisi parmi les radicaux méthoxy éthoxy, isopropoxy, tertio-butoxy, hexyloxy.

Par radical aralkoxy, on entend un radical aralkyle relié au reste de la  
30 molécule par un atome d'oxygène.

Par radical aryloxy, on entend un radical aryle relié au reste de la molécule par un atome d'oxygène. De préférence, le radical aryloxy est le radical phénoxy.

35

Par radical polyéther, on entend de préférence un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone interrompu par au moins un atome d'oxygène tel que les

radicaux méthoxyméthoxy, méthoxyméthylène, éthoxyméthoxy, éthoxyméthylène ou méthoxyéthoxyméthoxy.

5 Par radical alkyle ester, on entend une fonction carboxylate substituée par un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

10 Le terme cycloalkyle, désigne un groupe cycloalkyle comprenant de 3 à 12, de préférence de 3 à 10, atomes de carbone, par exemple, un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, des groupes cycloalkyle pontés tels que les groupes adamantyle, bicyclo[3.2.1]octanyle.

15 Par radical aryle, on entend des carbocycles mono bi- ou polycycliques, comportant de préférence de 6 à 12 atomes de carbone, comprenant au moins un groupe aromatique, par exemple, un radical phényle, biphényle, cinnamyle ou naphthyle pouvant être mono ou di-substitué par un atome d'halogène, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un radical hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, 20 benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

25 Par radical aralkyle, on entend, un radical aryle tel que défini ci-dessus, lié par une chaîne alkylène, et par exemple, un radical benzyle, phényléthyle ou naphthalen-2ylméthyl pouvant être mono ou di-substitué par un atome d'halogène, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy,, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un radical hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, 30 benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

35 Par radical hétéroaryle, on entend un radical aryle interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi un atome d'azote, oxygène ou soufre, tel le

radical pyridyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, oxadiazolyle, oxazolyle, benzimidazole, indolyle, benzofurane, éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy,, un radical aryle, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

10

Par radical hétérocyclique, on entend, de préférence, un hétérocycloalkyle qui désigne un cycloalkyle tel que ci-dessus défini, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, sélectionnés parmi les atomes d'azote, oxygène et soufre. A titre d'exemple, on peut citer un radical morpholino, pipéridino, pipérazino, 2-oxo-pipéridin-1-yle et 2-oxo-pyrrolidin-1-yle, substitués éventuellement par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un aralkoxy, ou un aryloxy, un radical aryle, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

20

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (1) tel que défini ci-dessus, à partir d'un dérivé halogéné (2) correspondant, caractérisé qu'il met en œuvre :

25

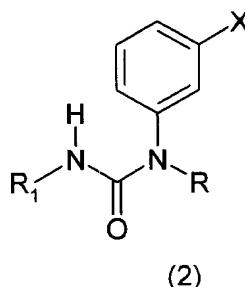
- dans le cas où  $R_a=R_b=H$ , une réaction d'échange halogène-métal à partir du dérivé halogéné (2), suivie d'une addition de transmétallation avec un alkylboronate, ou
- dans le cas où  $R_a$  et  $R_b$  sont liés entre eux pour former une chaîne alkylène ayant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes alkyles ayant de 1 ou 4 atomes de carbone, par action d'un dérivé  $R_aR_bB-BR_aR_b$ , en présence d'un catalyseur au palladium.

30

35

Un autre aspect de l'invention concerne donc les intermédiaires de formule (2) :





dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi parmi Cl, I, ou Br, Br étant préféré, et R et R<sub>1</sub> sont tels que définis pour (1), ainsi que leurs sels.

5 En particulier, la présente invention a pour objet les composés de formule (2) choisis parmi :

- 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-urée,
- 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-urée,
- 1-(3-Bromo-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-urée,
- 10 - 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-urée,
- 1-(3-Bromo-phényl)-3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-urée,
- 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-urée,
- 1-(3-Bromo-phényl)-3-butyl-1-méthyl-urée,
- 1-(3-Bromo-phényl)-3-heptyl-1-méthyl-urée,
- 15 ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

Les composé de formule (1) dans lequel R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont liés entre eux pour former une chaîne alkylène de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone, peuvent être  
20 préparés à partir du composé (2) par action d'un dérivé R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>B-BR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en présence d'un catalyseur au palladium. Par exemple, dans le cas où R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont liés pour former une chaîne -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, le composé (1) pourra être obtenu à partir du dérivé (2) par action du bis-pinacolato-borane catalysé par du palladium (J. Org. Chem. (1995) 60, 7508).

25

Les composés de formule (1) dans lesquels R<sub>a</sub>=R<sub>b</sub>=H, nommés (1a), peuvent également être obtenus par hydrolyse (Org. Lett. (2001), 3, 917) ou par traitement avec NaIO<sub>4</sub> (J. Org. Chem (2002) 67, 1699) du composé de formule (1) correspondant dans lequel R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont liés pour former une chaîne -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
30 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

Les composés de formule (1a) de l'invention seront, de préférence, préparés directement à partir des composés de formule (2), par une réaction d'échange halogène métal qui utilise classiquement un halogénure d'aryle, ArX, et un réactif de Grignard tel que EtMgBr ou *i*-PrMgBr, ou un organolithium tel que MeLi, BuLi, *tert*-BuLi. La réaction de transmétallation qui suit est effectuée avec un alkylboronate, également nommé ester borate, tel que B(OMe)<sub>3</sub> ou B(O*i*-Pr)<sub>3</sub>. Ces réactions sont menées à basse température, par exemple à -78°C, mais peuvent également être effectuées à température ambiante. On pourra notamment se référer à Bakker, W. *et al.* dans J. Org. Chem. (1994) 59, 972-976.

La figure 1 présente deux méthodes de préparation (A et B) d'acides arylboroniques de formule (1a). Dans cette figure, R et R1 sont tels que définis précédemment pour les composés (1) et (2), le substituant X représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, et R'' représente un groupe alkyle, tel que le groupe méthyle ou isopropyle.

Chaque méthode comprend deux réactions : i) une réaction d'échange halogène métal, suivie par ii) une réaction de transmétallation.

- i) La réaction appelée réaction d'échange halogène métal utilise classiquement un halogénure d'aryle, ArX, et un réactif de Grignard tel que EtMgBr, ou *i*-PrMgBr, ou *i*-PrMgCl (étape 1 de la méthode B), ou un organolithium tel que MeLi, BuLi, *tert*-BuLi (étapes 1 et 2 de la méthode A). Dans le cas où l'organolithium est utilisé, deux étapes successives sont nécessaires à la réaction, par exemple par réaction de MeLi puis *ter*-BuLi.
- ii) La réaction de transmétallation qui suit (étape 3 de la méthode A ou étape 2 de la méthode B) est effectuée avec un alkylboronate, également nommé ester borate, tel que B(OMe)<sub>3</sub> ou B(O*i*-Pr)<sub>3</sub>.
- Ces réactions sont menées à basse température, par exemple à -78°C, mais peuvent également être effectuées à température ambiante. On pourra notamment se référer à Bakker, W. *et al.* dans J. Org. Chem. (1994) 59, 972-976.

La synthèse des composés de formule (2) peut être réalisée en utilisant les méthodes conventionnelles bien connues de l'homme de l'art, par exemple décrites par Chong, P. Y.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A.: J. Org. Chem. (1998), 63, 8515-8521.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans les intermédiaires réactionnels (1) et (2) peuvent être protégés, soit sous forme permanente, soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans « Protective Groups in Organic Chemistry », ed McOmie J. W. F., Plenum Press, 1973, dans « Protective Groups in Organic Synthesis », 2<sup>nd</sup>e édition, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed John Wiley et Sons, 1991 et dans « Protecting Groups », Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. On peut notamment citer à titre d'exemple de groupe t-butylcarbamate (Boc).

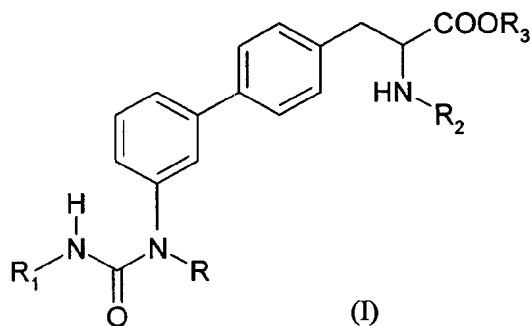
L'invention est également relative aux sels des composés sus-mentionnés avec des acides ou des bases.

Parmi les sels des composés (1) ou (2) avec un acide, on peut citer les sels avec les acides minéraux, HCl, HBr, HI, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, ou avec des acides organiques tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzoïque, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide oxalique, l'acide glyoxilique, l'acide aspartique, les acides alkylsulfoniques tels que l'acide méthanesulfonique et l'acide éthanesulfonique, les acides arylsulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et l'acide paratoluènesulfonique.

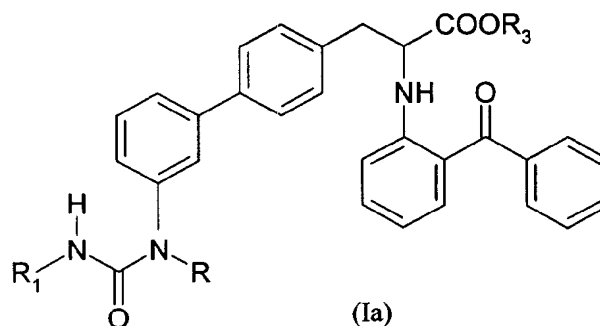
Parmi les sels des composés (1) avec des bases, on peut citer les sels avec des bases minérales telles que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde d'ammonium, ou avec des bases organiques telles que les alkylamines, méthyle, éthyle, propylamine, diéthylamine, triéthylamine, *N,N*-diméthyléthanolamine, morpholine, benzylamine, procaine, lysine, arginine, histidine, *N*-methylglucamine, ou les alkylammoniums tels que le tétrabutylammonium.

Les composés (1) et (2) peuvent également se trouver sous la forme d'hydrates ou solvates qui font donc partie intégrante de l'invention.

Comme mentionnés précédemment, les composés de formule (1) sont utiles pour la préparation des composés de formule (I) :



et en particulier des composés de formule (Ia) :



5

dans laquelle R et R1 sont tels que définis pour (1) et (2),

et R3 représente : i) un atome d'hydrogène, ou

ii) un radical alkyle ayant de 1 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,

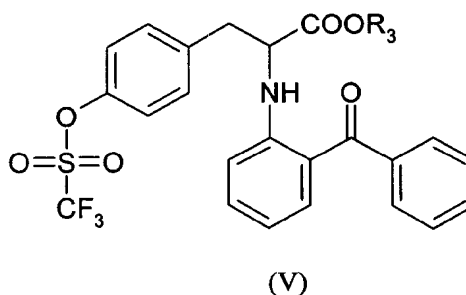
10 ou

iii) un radical  $-(CH_2)_v-R_4$ ,

v étant un entier égal à 1, 2 ou 3, et R4 qui représente un groupe aryle, aralkyle, hétérocycle ou hétéroaryle.

15

Notamment, les composés de formule (Ia) , comme le montre la figure 2, peuvent être obtenus par couplage de Suzuki entre un dérivé d'acide boronique de formule (1) et un composé de formule (V) :



dans laquelle  $R_3$  est tel que défini précédemment pour (Ia).

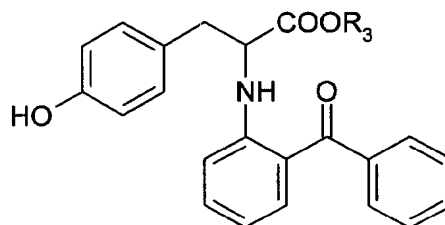
De façon avantageuse, le couplage sera réalisé avec un dérivé d'acide  
5 boronique (1a).

Typiquement, cette réaction de Suzuki peut être menée en présence d'un  
catalyseur au palladium tels que le palladium(II)acétate, la  
tetrakis(triphénylphosphine)palladium, du palladium sur charbon actif,  $PdCl_2PPh_3$ ,  
10 dans un solvant polaire aprotique (par exemple, l'acétonitrile, le *N,N*-  
diméthylformamide, ou le diméthoxyéthane) ou un solvant polaire protique (par  
exemple, le *n*-propanol, le 2-propanol ou un mélange de ces solvants avec de  
l'eau). De façon avantageuse, le catalyseur au palladium contient un ligand chois  
parmi : une triphénylphosphine, une tri-*o*-tolylphosphine, une tri-*m*-tolylphosphine ou  
15 une tri-*p*-tolylphosphine. La réaction est généralement réalisée, en présence d'une  
amine tertiaire, comme la triéthylamine, diisopropyléthylamine. L'homme du métier  
est à même de choisir les conditions, d'après les données de la littérature sur la  
réaction de Suzuki.

20 La présente invention permet ainsi d'obtenir les composés de formule (Ia) en  
une seule étape par réaction entre un intermédiaire dérivé d'acide phényl-boronique  
de formule (1) et un composé de formule (V), contrairement à la demande de brevet  
WO 04/046091, où plusieurs étapes sont nécessaires pour obtenir les composés de  
formule (Ia) à partir des dérivés d'acide phényl-boronique de formule (IV).

25

Les composés de formule (V) peuvent être préparés en faisant réagir le  
composé de formule (VI) correspondant :

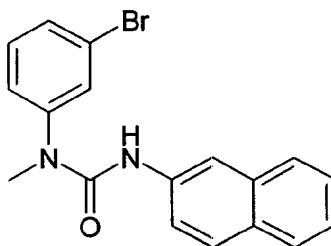


(VI)

dans laquelle R<sub>3</sub> est tel que défini pour les composés (V), avec des réactifs utilisés pour la préparation d'esters de trifluorométhanesulfonate, comme l'anhydride trifluorométhanesulfonique. De façon habituelle, la réaction est réalisée  
5 en présence d'une base, notamment une base tertiaire comme la triéthylamine, ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant comme le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane. La réaction est menée, à une température, par exemple comprise dans la gamme allant de -78° à 10° C, pendant de 1 à 24 heures. Les conditions de réactions peuvent être modifiées, par exemple comme décrit dans Aldrichimica  
10 Acta 1983 ou Synthesis 1993, 735.

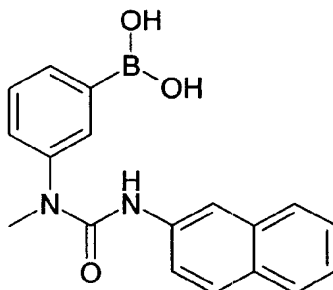
Le procédé de préparation des composés de formule (VI) est, quant à lui, décrit dans la demande de brevet WO 97/31907.

15 Les exemples ci-après illustrent la préparation de certains intermédiaires (1), (1a) et (2), objet de l'invention, mais n'ont aucun caractère limitatif.

**Exemple 1 : Acide 3-(1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-uréido)-phényl-boronique****a) 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-urée**

- 5 Dans un ballon quadricole de 4 litres, équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'un réfrigérant et d'une ampoule, de l'ester éthylique de l'acide naphthalène-2-yl-carbamique (225,16 g, 1,046 moles) est dissout dans du tétrahydrofurane anhydre (2L). A cette solution, de la triéthylamine (116,25 g, 1,151 moles) est ajoutée à température ambiante. Ensuite, du trichlorosilane est ajouté
- 10 goutte à goutte à 0°C, sous argon (155,86 g, 1,151 moles). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé sous agitation à 60°C pendant 2 heures, puis refroidi à 0°C et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine (291,93 g, 1,569 moles) est additionnée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 2 jours, puis filtré. Le précipité obtenu est lavé avec du tétrahydrofurane (100 mL), les
- 15 solvants sont évaporés, le résidu obtenu est dissout dans du dichlorométhane, la solution est lavée avec de l'HCl (3N, 1 L), et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Les solvants sont évaporés et le résidu est recristallisé dans de l'éthanol chaud (2,5 L), pour conduire à 234 g de 1-(3-bromo-phényl)-1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-urée sous la forme de cristaux beiges (rendement = 67 %), F = 140-141°C.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3,40 (3H, s), 6,40 (1H, s), 7,28-7,47 (5H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,73-7,77 (3H, m), 7,95 (1H, d, J = 2,02 Hz); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 37,8 (CH<sub>3</sub>), 115,9 (CH<sub>Ar</sub>), 120,4 (CH<sub>Ar</sub>), 124,0 (C<sub>Ar</sub>), 124,9 (C<sub>Ar</sub>), 126,5 (CH<sub>Ar</sub>), 126,8 (CH<sub>Ar</sub>), 127,8 (C<sub>Ar</sub>), 127,9 (CH<sub>Ar</sub>), 128,9 (CH<sub>Ar</sub>), 130,5 (C<sub>Ar</sub>), 131,0 (CH<sub>Ar</sub>), 131,4 (CH<sub>Ar</sub>), 131,9 (CH<sub>Ar</sub>), 134,4 (C<sub>Ar</sub>), 136,5 (C<sub>Ar</sub>), 144,7 (C<sub>Ar</sub>), 154,5 (
- 25 C=O).

**b) Acide 3-(1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-uréido)-phényl-boronique**



#### **Méthode A :**

A une solution de 1-(3-bromo-phényl)-1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-urée (78,35 g, 0,221 mol) dans du tétrahydrofurane anhydre, une solution de méthyllithium dans l'éther (140 ml, 1,6 M) est additionnée goutte à goutte sous argon à -78°C. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité à -78° C pendant 1 heure. Une solution de *ter*-butyllithium dans le pentane (300 ml, 1,7 M) est alors additionnée goutte à goutte au mélange réactionnel, à - 78°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à cette même température pendant 1 heure et du triméthylborate (112,30 g, 1,08 mol) est additionné goutte à goutte à - 78° C. Une fois le mélange réactionnel revenu à température ambiante, de l'HCl (1,2 L, 2N) est additionné goutte à goutte à 0°C, suivi par l'addition de pentane (500 ml). Un précipité blanc apparaît et est filtré, lavé avec de l'eau et de l'heptane, puis séché sous pression réduite en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, pour obtenir 57,63 g d'acide 3-(1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-uréo)-phényl-boronique, sous la forme d'une poudre blanche (rendement = 82%), F = 145°C.

#### **Méthode B :**

A une solution de 1-(3-bromo-phényl)-1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-urée (1,776 g, 5 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre, une solution de chlorure d'isopropylmagnésium dans du tétrahydrofurane (3,0 ml, 2N) est additionnée goutte à goutte, sous argon, à - 10°C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes et du chlorure de lithium (0,508 g, 12 mmol) et du chlorure d'isopropylmagnésium dans du tétrahydrofurane (6,0 ml, 2N) sont additionnés. Le mélange réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 7 jours, puis du triméthylborate (4,89 g, 47 mmol) est additionné goutte à goutte à -10°C. Après agitation pendant 30 minutes à température ambiante, de l'HCl (30 mL, 2N) est additionné et l'agitation est maintenue pendant 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et après évaporation des solvants, le résidu est trituré dans du dichlorométhane (10 ml), pour donner l'acide 3-(1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-uréo)-

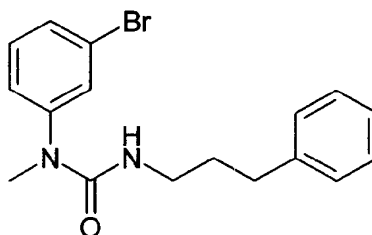


phényl-boronique, sous la forme d'une poudre blanche (rendement = 79%), F = 144-145°C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, méthanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 3,37 (3H, s), 7,33-7,51 (5H, m), 7,62 (1H, sb), 7,70-7,79 (4H, m), 7,85 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, méthanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  : 38,7 ( $\text{CH}_3$ ), 118,3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122,8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126,0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127,7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128,7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128,9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129,6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133,9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 157,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Exemple 2: Acide 3-[1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-uréido]-phényl-boronique.**

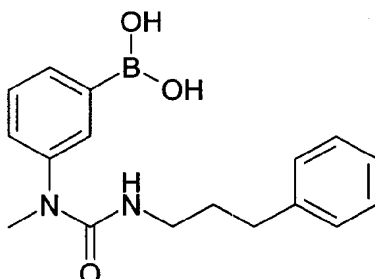
10      a) 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-urée



Le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1a est mis en oeuvre, par condensation de l'ester éthylique de l'acide (3-phényl-propyl)-carbamique et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine, pour obtenir la 1-(3-bromo-phényl)-1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-urée sous la forme d'une huile visqueuse, avec un rendement de 64%.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1,79 (2H, qui,  $J = 7,6$  Hz), 2,61 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,18 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,21 (3H, s), 6,00 (1H, s), 7,13-7,19 (3H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 7,34 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,43-7,48 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 33,3 ( $\text{CH}_2$ ), 34,7 ( $\text{CH}_2$ ), 38,2 ( $\text{CH}_3$ ), 42,0 ( $\text{CH}_2$ ), 124,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127,2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127,3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129,8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131,3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131,4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131,7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132,6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 143,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 147,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 15,9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**b) Acide 3-[1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-uréido]-phényl-boronique**



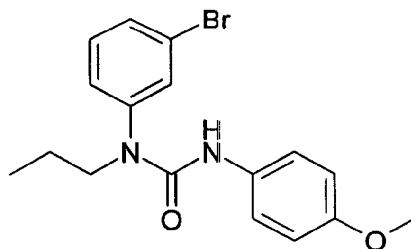
5 Le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A est mis en oeuvre, afin d'obtenir l'acide 3-[1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-uréido]-phényl-boronique avec un rendement de 29%, sous la forme d'une huile visqueuse incolore.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,70 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,78 (3H, s), 5,95 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,52-7,55 (2H, m); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,5 (CH<sub>3</sub>), 22,1(CH<sub>2</sub>), 51,6 (CH<sub>2</sub>), 55,9 (CH<sub>3</sub>), 114,4 (CH<sub>Ar</sub>), 122,3 (CH<sub>Ar</sub>), 123,8 (C<sub>Ar</sub>), 127,7 (CH<sub>Ar</sub>), 131,5 (CH<sub>Ar</sub>), 131,8 (CH<sub>Ar</sub>), 132,0 (C<sub>Ar</sub>), 132,1 (CH<sub>Ar</sub>), 143,5 (C<sub>Ar</sub>), 154,7 (C<sub>Ar</sub>), 156,3 (C=O).

15

**Exemple 3 : Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-uréido]-phényl-boronique**

**a) 1-(3-Bromo-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-urée**

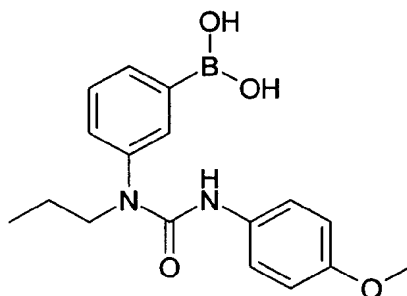


20 Une solution de (3-bromo-phényl)-propyl-amine (5,98 g, 27,9 mmol), de 1-isocyanato-4-méthoxy-benzène (5,00 g, 33,5 mmol) et de triéthylamine (7,26 g, 71,3 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL) est chauffée à reflux pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et fractionné avec de l'HCl (2N, 100 mL) et un mélange heptane-éthylacétate 1/4 (v/v) (150 mL). La phase  
25 organique est séparée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont évaporés. Le résidu

est cristallisé dans l'éthanol, pour donner 7,10 g de 1-(3-bromo-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-urée, sous la forme d'un solide blanc (rendement = 70%), F = 80-81°C.

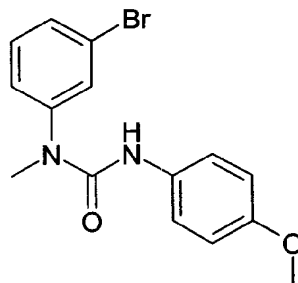
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,36 Hz), 1,60 (2H, q, J = 7,36 Hz),  
 5 3,70 (2H, t, J = 7,36 Hz), 3,78 (3H, s), 5,95 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,91 Hz), 7,21  
 (2H, d, J = 8,91 Hz), 7,29 (1H, d, J = 6,93 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,88 Hz), 7,52-7,55  
 (2H, m); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,5 (CH<sub>3</sub>), 22,1(CH<sub>2</sub>), 51,6 (CH<sub>2</sub>), 55,9  
 (CH<sub>3</sub>), 114,4 (CH<sub>Ar</sub>), 122,3 (CH<sub>Ar</sub>), 123,8 (C<sub>Ar</sub>), 127,7 (CH<sub>Ar</sub>), 131,5 (CH<sub>Ar</sub>), 131,8  
 (CH<sub>Ar</sub>), 132,0 (C<sub>Ar</sub>), 132,1 (CH<sub>Ar</sub>), 143,5 (C<sub>Ar</sub>), 154,7 (C<sub>Ar</sub>), 156,3 (C=O).

10 **b) Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-uréido]-phényl-boronique**



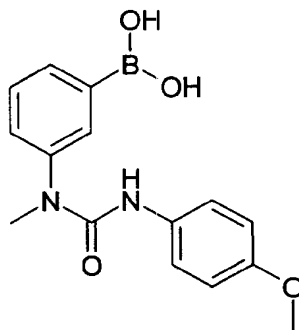
Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b méthode A, l'acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-uréido]-phényl-boronique est préparé, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 33%. F = 155°C.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,84 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,47 (2H, sex, J = 7,1 Hz),  
 3,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,72 (3H, s), 6,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,0  
 Hz), 7,32 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,72  
 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,12 (2H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,4 (CH<sub>3</sub>), 21,5  
 (CH<sub>2</sub>), 51,1 (CH<sub>2</sub>), 55,5 (CH<sub>3</sub>), 113,7 (CH<sub>Ar</sub>), 122,0 (CH<sub>Ar</sub>), 129,0 (CH<sub>Ar</sub>), 130,0  
 20 (CH<sub>Ar</sub>), 132,7 (CH<sub>Ar</sub>), 133,4 (C<sub>Ar</sub>), 133,7 (CH<sub>Ar</sub>), 141,8 (C<sub>Ar</sub>), 154,9 (C<sub>Ar</sub>), 155,0 (C=O).

**Exemple 4: Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-uréido]-phényl-boronique****a) 1-(3-Bromo-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-urée**

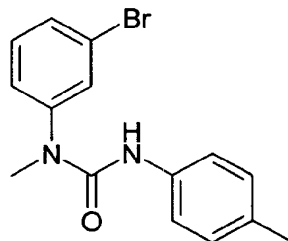
Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 3a, la 1-(3-bromo-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-urée est préparée, sous la forme d'un solide beige, avec un rendement de 52%, par condensation du 1-isocyanato-4-méthoxy-benzène et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine, F = 72°C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,35 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,11 (1H, s), 6,83 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,31 (1H, dt,  $J = 7,9, 1,6$  Hz), 7,36 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,50-7,54 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,7 ( $\text{CH}_3$ ), 55,9 ( $\text{CH}_2$ ), 114,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122,3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123,8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126,4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131,1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131,8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 154,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 156,3 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**b) Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-uréido]-phényl-boronique**

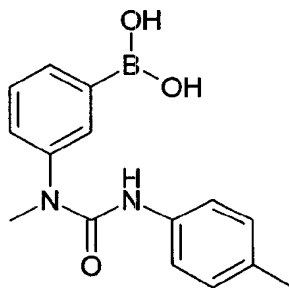
Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A, l'acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-uréido]-phényl-boronique est préparé, avec un rendement de 74%. F = 143-145°C.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, méthanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 3,32 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,83 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J = 6,5$  Hz), 7,47 (1H, sb), 7,60 (1H, sb), 7,74 (1H, sb);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, méthanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 38,6 ( $\text{CH}_3$ ), 56,3 ( $\text{CH}_3$ ), 115,2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124,9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125,0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133,7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 158,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 158,5 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**Exemple 5 : Acide 3-[1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl-boronique****a) 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-urée**

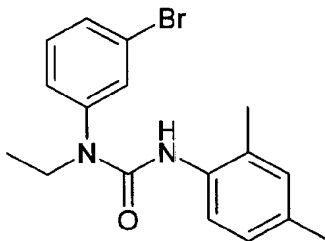
Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 3a, la 1-(3-bromo-phényl)-1-méthyl-3-*p*-tolyl-urée est préparée, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 56%, par condensation du 1-isocyanato-4-méthyl-benzène et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine, F = 86-87°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,30 (3H, s), 3,35 (3H, s), 6,16 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,51-7,53 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 37,7 (CH<sub>3</sub>), 55,9 (CH<sub>2</sub>), 120,2 (CH<sub>Ar</sub>), 123,8 (C<sub>Ar</sub>), 126,4 (CH<sub>Ar</sub>), 130,0 (CH<sub>Ar</sub>), 130,9 (CH<sub>Ar</sub>), 131,1 (CH<sub>Ar</sub>), 131,8 (CH<sub>Ar</sub>), 133,2 (C<sub>Ar</sub>), 136,4 (C<sub>Ar</sub>), 144,9 (C<sub>Ar</sub>), 154,6 (C=O).

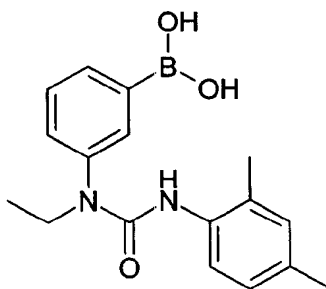
**b) Acide 3-[1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl-boronique**

Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A, l'acide 3-[1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl-boronique est préparé, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 76%, F = 156-157°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 2,28 (3H, s), 3,33 (3H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,49 (1H, sb), 7,60 (1H, sb), 7,74 (1H, sb); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 21,3 (CH<sub>3</sub>), 38,6 (CH<sub>3</sub>), 122,7 (CH<sub>Ar</sub>), 122,8 (CH<sub>Ar</sub>), 130,5 (CH<sub>Ar</sub>), 130,8 (CH<sub>Ar</sub>), 133,9 (CH<sub>Ar</sub>), 134,4 (CH<sub>Ar</sub>), 138,1 (C<sub>Ar</sub>), 144,4 (C<sub>Ar</sub>), 158,1 (C<sub>Ar</sub>), 158,2 (C=O).

**Exemple 6: Acide 3-[3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-uréido]-phényl-boronique****a) 1-(3-Bromo-phényl)-3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-urée**

Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 3a, la 1-(3-bromo-phényl)-3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-urée est préparée, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 91%, par condensation du 1-isocyanato-2,4-<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,92 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,82 (2H, q, *J* = 7,1 Hz), 5,86 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,00 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,32 (1H, dt, *J* = 9,2, 1,3 Hz), 7,39 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 7,68 (1H, d, *J* = 8,2 Hz); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,3 (CH<sub>3</sub>), 17,7 (CH<sub>3</sub>), 21,1 (CH<sub>3</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>), 122,3 (CH<sub>Ar</sub>), 123,8 (C<sub>Ar</sub>), 127,7 (CH<sub>Ar</sub>), 127,8 (CH<sub>Ar</sub>), 128,3 (C<sub>Ar</sub>), 131,3 (CH<sub>Ar</sub>), 131,6 (CH<sub>Ar</sub>), 131,8 (CH<sub>Ar</sub>), 132,4 (CH<sub>Ar</sub>), 133,7 (C<sub>Ar</sub>), 134,5 (C<sub>Ar</sub>), 143,4 (C<sub>Ar</sub>), 154,6 (C=O).

**b) Acide 3-[3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-uréido]- phényl-boronique**

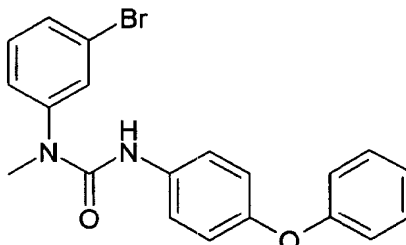
Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A, l'acide 3-[3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-uréido]-phényl-boronique est préparé, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 27%, F = 65°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 1,18 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 2,02 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,79 (2H, q, *J* = 7,3 Hz), 6,74 (1H, s), 6,9 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,9 (1H, s), 7,23 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,55 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,68 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,79 (1H, sb); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 14,5 (CH<sub>3</sub>), 18,2 (CH<sub>3</sub>), 21,3 (CH<sub>3</sub>), 45,9 (CH<sub>2</sub>), 126,1 (CH<sub>Ar</sub>), 128,2 (CH<sub>Ar</sub>), 131,0 (CH<sub>Ar</sub>),

132,2 (CH<sub>Ar</sub>), 133,1 (C<sub>Ar</sub>), 134,6 (CH<sub>Ar</sub>), 135,1 (CH<sub>Ar</sub>), 135,5 (CH<sub>Ar</sub>), 135,8 (C<sub>Ar</sub>), 136,0 (C<sub>Ar</sub>), 142,4 (C<sub>Ar</sub>), 157,9 (C=O).

**Exemple 7: Acide 3-[1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-uréido]-phényl-boronique**

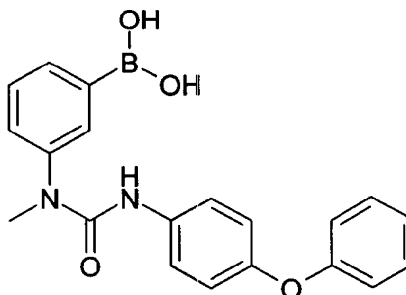
**5 a) 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-urée**



Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 3a, la 1-(3-bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-urée est préparée, sous la forme d'un solide beige, avec un rendement de 64%, par condensation du 1-isocyanato-4-phénoxy-benzène et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine, F = 99°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,29 (3H, s), 6,92-6,98 (4H, m), 7,09 (1H, tt, J = 7,4, 1,0 Hz), 7,32-7,38 (4H, m), 7,39-7,44 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,45 (1H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 37,7 (CH<sub>3</sub>), 117,9 (CH<sub>Ar</sub>), 118,0 (CH<sub>Ar</sub>), 119,5 (CH<sub>Ar</sub>), 121,9 (C<sub>Ar</sub>), 122,3 (CH<sub>Ar</sub>), 123,1 (CH<sub>Ar</sub>), 125,3 (CH<sub>Ar</sub>), 128,6 (CH<sub>Ar</sub>), 129,1 (CH<sub>Ar</sub>), 130,3 (CH<sub>Ar</sub>), 131,2 (CH<sub>Ar</sub>), 136,2 (C<sub>A</sub>(C=O)-), 146,1 (C<sub>Ar</sub>), 151,5 (C<sub>Ar</sub>), 155,0 (C=O), 157,9 (C<sub>Ar</sub>).

**b) Acide 3-[1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-uréido]-phényl-boronique**



20 Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A, l'acide 3-[1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-uréido]-phényl-boronique est préparé avec un rendement de 33%, sous la forme d'une huile incolore.

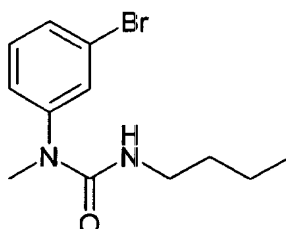
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acétone-d<sub>6</sub>) δ : 3,31 (3H, s), 6,90 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,33-7,37 (3H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 7,82-

7,84 (1H, m), 7,86 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 38,0 ( $\text{CH}_3$ ), 118,0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120,1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120,3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122,0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123,1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128,6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128,8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132,1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132,3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 143,6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 151,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 155,3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 158,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

5

**Exemple 8: Acide 3-(3-butyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique**

**a) 1-(3-Bromo-phényl)-3-butyl-1-méthyl-urée**

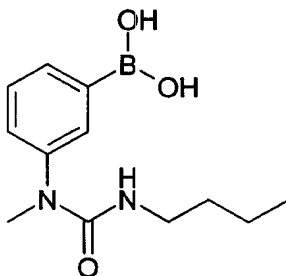


Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 3a, la 1-(3-bromo-phényl)-3-butyl-1-méthyl-urée est préparée, sous la forme d'une huile incolore, avec un rendement de 98%, par condensation du 1-isocyanato-butane et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz) 1,29 (2H, s,  $J = 7,2$  Hz), 1,43 (2H, qui,  $J = 7,2$  Hz) 3,20 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz) 3,27 (3H, s), 4,33 (1H, tb), 7,21 (1H, dt,  $J = 8,0, 1,5$  Hz), 7,30 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz), 7,43-7,45 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 20,4 ( $\text{CH}_2$ ), 32,6 ( $\text{CH}_2$ ), 37,5 ( $\text{CH}_3$ ), 41,0 ( $\text{CH}_2$ ), 123,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126,2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130,7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131,5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 145,5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 157,2 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

15

**b) Acide 3-(3-butyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique**



20

Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A, l'acide 3-(3-butyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique est préparé, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 74%,  $F = 107^\circ\text{C}$ .

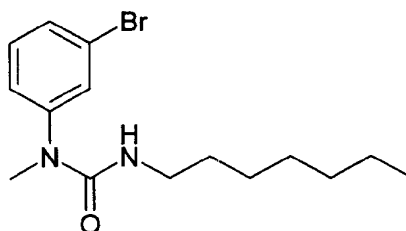


Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode B, l'acide 3-(3-butyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique est préparé, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 60%, F = 107°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (2H, sex, J = 7,75 Hz), 1,41 (2H, qui, J = 7,3 Hz), 3,11 (2H, q, J = 7,1 Hz) 3,24 (3H, s), 7,31 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,43-7,71 (3H, m); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 14,6 (CH<sub>3</sub>), 21,4 (CH<sub>2</sub>), 33,9 (CH<sub>2</sub>), 38,3 (CH<sub>3</sub>), 41,9 (CH<sub>2</sub>), 130,6 (C<sub>Ar</sub>), 130,6 (C<sub>Ar</sub>), 134,0 (C<sub>Ar</sub>), 134,2 (C<sub>Ar</sub>), 144,6 (C<sub>Ar</sub>), 160,4 (C=O).

# 10 Exemple 9: Acide 3-(3-heptyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique

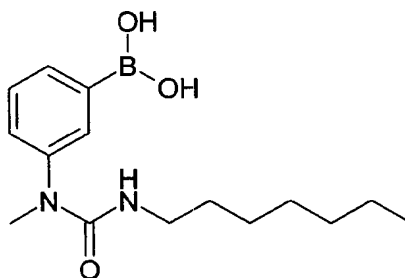
## a) 1-(3-Bromo-phényl)-3-heptyl-1-méthyl-urée



Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 3a, la 1-(3-bromo-phényl)-3-heptyl-1-méthyl-urée est préparée, par condensation du 1-isocyanato-heptane et de la (3-bromo-phényl)-méthyl-amine, avec un rendement de 73%, sous la forme d'un solide blanc, F = 48°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,0 Hz) 1,27 (8H, sb), 1,44 (2H, qui, J = 7,0 Hz) 3,19 (2H, q, J = 7,0 Hz) 3,27 (3H, s), 4,33 (1H, tb), 7,21 (1H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,32 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,44-7,46 (2H, m); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14,4 (CH<sub>3</sub>), 22,7 (CH<sub>2</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>), 30,5 (CH<sub>2</sub>), 32,1 (CH<sub>2</sub>), 37,5 (CH<sub>3</sub>), 41,3 (CH<sub>2</sub>), 123,5 (C<sub>Ar</sub>), 126,2 (CH<sub>Ar</sub>), 130,5 (CH<sub>Ar</sub>), 130,7 (CH<sub>Ar</sub>), 131,5 (CH<sub>Ar</sub>), 145,5 (C<sub>Ar</sub>), 157,2 (C=O).

## b) Acide 3-(3-heptyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique

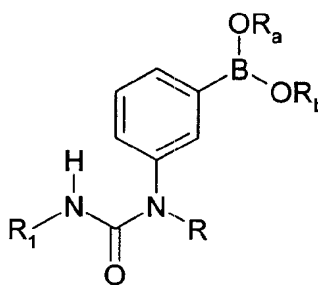


Selon le même procédé de préparation que celui décrit à l'Exemple 1b, méthode A, l'acide 3-(3-heptyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique est préparé, sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement de 82%, F = 107°C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,29 (10H, sb), 1,45  
5 (2H, qui, J = 6,7 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,1 Hz) 3,24 (3H, s), 7,31 (1H, d, J = 7,4 Hz),  
7,44-7,71 (3H, m); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) δ: 15,0 (CH<sub>3</sub>), 24,1 (CH<sub>2</sub>), 28,4  
(CH<sub>2</sub>), 30,6 (CH<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>2</sub>), 33,4 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH<sub>3</sub>), 42,2 (CH<sub>2</sub>), 130,5 (CH<sub>Ar</sub>),  
130,7 (CH<sub>Ar</sub>), 134,1 (CH<sub>Ar</sub>), 134,3 (CH<sub>Ar</sub>), 144,5 (C<sub>Ar</sub>), 160,3 (C=O).

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de formule (1) :



(1)

5

dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, et

R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, un radical aryle, un radical aralkyle, un radical hétéroaryle, ou un radical 9-fluorenylméthyle,

15

et R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont tels que définis ci-dessous :- soit R<sub>a</sub> = R<sub>b</sub> = H,

- soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont liés entre eux pour former une chaîne alkylène de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

20

ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont identiques et représentent un atome d'hydrogène,

25

ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que le groupe R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant

de 1 à 12 atomes de carbone et le groupe  $R_1$  représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ou un radical aralkyle.

- 5            4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que le radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone est un radical monovalent hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, 10            hexyle, heptyle, octyle, décyle.
- 15            5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle comprenant de 3 à 12 atomes de carbone est choisi parmi un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, ou des groupes cycloalkyle pontés tels que les groupes adamantyle, bicyclo[3.2.1]octanyle.
- 20            6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que le radical aryle est un carbocycle mono, bi- ou polycyclique comprenant au moins un groupe aromatique, par exemple, un radical phényle, biphényle, cinnamyle ou naphthyle pouvant être mono ou di-substitué par un atome d'halogène, un radical  $CF_3$ , un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy, une 25            fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un radical hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 30            1 à 12 atomes de carbone.
- 35            7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que le radical aralkyle est un radical benzyle, phénéthyle ou naphthalen-2-yl-méthyl pouvant être mono ou di-substitué par un atome d'halogène, un radical  $CF_3$ , un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 7 atomes de

- 5 carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un radical hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.
- 10 8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que le radical hétéroaryle est un radical aryle interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote, oxygène ou soufre, tel le radical pyridyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, oxadiazolyle, oxazolyle, benzimidazole, indolyle, 15 benzofurane, éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy,, un radical aryle, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une 20 fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.
- 25 9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que le radical hétérocyclique est un hétérocycloalkyle qui désigne un cycloalkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, sélectionnés parmi les atomes d'azote, oxygène et soufre, tels que le radical morpholino, pipéridino, pipérazino, 2-oxo-pipéridin-1-yle et 2-oxo-pyrrolidin-1-yle, substitués 30 éventuellement par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un aralkoxy, ou un aryloxy, un radical aryle, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par 35 un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins

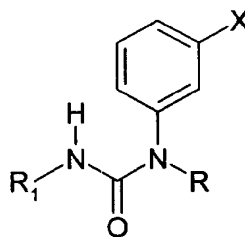
un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

10. Composés selon l'une des revendications 1 à 9 choisis parmi :

- 5
- Acide 3-(1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-uréido)-phényl-boronique,
  - Acide 3-[1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-uréido]-phényl-boronique,
  - Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-uréido]-phényl-boronique,
  - Acide 3-[3-(4-méthoxy-phényl)-1-méthyl-uréido]-phényl-boronique,
  - Acide 3-[1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-uréido]-phényl-boronique,
  - Acide 3-[3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-uréido]-phényl-boronique,
  - 10 - Acide 3-[1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-uréido]-phényl-boronique,
  - Acide 3-(3-butyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique,
  - Acide 3-(3-heptyl-1-méthyl-uréido)-phényl-boronique,

ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

15 11. Composés de formule (2) :



(2)

dans laquelle :

X représente un atome de chlore, d'iode ou de brome,

20 R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, et

25 R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, un radical aryle, un radical aralkyle, un radical hétéroaryle, ou un radical 9-fluorenylméthyle,

ainsi que leurs sels.

- 5 12. Composés selon la revendication 11 caractérisé en ce que le groupe R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone et le groupe R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ou un radical aralkyle.
- 10 13. Composés selon la revendication 11 ou 12 caractérisé en ce que X représente un atome de brome.
- 15 14. Composés selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisés en ce que le radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone est un radical monovalent hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, contenant 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, hexyle, heptyle, octyle, décyle.
- 20 15. Composés selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisés en ce que le radical cycloalkyle comprenant de 3 à 12 atomes de carbone est choisi parmi un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, ou des groupes cycloalkyle pontés tels que les groupes adamantyle, bicyclo[3.2.1]octanyle.
- 25 16. Composés selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisés en ce que le radical aryle est un carbocycle mono, bi- ou polycyclique comprenant au moins un groupe aromatique, par exemple, un radical phényle, biphényle, cinnamyle ou naphthyle pouvant être mono ou di-substitué par un atome d'halogène, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un radical hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 30 1 à 12 atomes de carbone.
- 35 17. Composés selon l'une quelconque des revendications 11 à 16,

caractérisés en ce que le radical aralkyle est un radical benzyle, phénéthyle ou naphtalen-2-yl-méthyl pouvant être mono ou di-substitué par un atome d'halogène, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un radical hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyl, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyl, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

18. Composés selon l'une quelconque des revendications 11 à 17, caractérisés en ce que le radical hétéroaryle est un radical aryle interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi un atome d'azote, oxygène ou soufre, tel le radical pyridyle, furyle, thiényl, isoxazolyle, oxadiazolyle, oxazolyle, benzimidazole, indolyle, benzofurane, éventuellement substitué par au moins un halogène, un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, ou aralkoxy, ou aryloxy, un radical aryle, une fonction nitro, un radical polyéther, un radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyl, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyl, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

19. Composés selon l'une quelconque des revendications 11 à 18, caractérisés en ce que le radical hétérocyclique est un hétérocycloalkyle qui désigne un cycloalkyle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, sélectionnés parmi les atomes d'azote, oxygène et soufre, tels que le radical morpholino, pipéridino, pipérazino, 2-oxo-pipéridin-1-yle et 2-oxo-pyrrolidin-1-yle, substitués éventuellement par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un alkoxy ayant de 1 à 7 atomes de carbone, un aralkoxy, ou un aryloxy, un radical aryle, une fonction nitro, un radical polyéther, un



radical aryle, un radical benzoyle, un groupement alkyl ester, un acide carboxylique, un hydroxyle éventuellement protégé par un groupe acétyle, benzoyle ou une fonction amino éventuellement protégée par un groupe acétyle, benzoyle ou éventuellement substituée par au moins un alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

20. Composés selon l'une des revendications 11 à 19 choisis parmi :

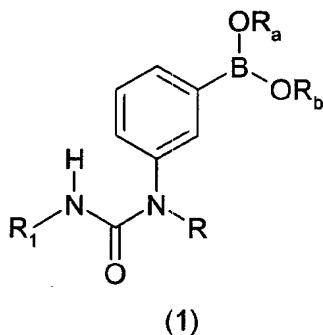
- 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-naphthalen-2-yl-urée,
  - 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(3-phényl-propyl)-urée,
  - 10 - 1-(3-Bromo-phényl)-3-(4-méthoxy-phényl)-1-propyl-urée,
  - 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-méthyl-phényl)-urée,
  - 1-(3-Bromo-phényl)-3-(2,4-diméthyl-phényl)-1-éthyl-urée,
  - 1-(3-Bromo-phényl)-1-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-urée,
  - 1-(3-Bromo-phényl)-3-butyl-1-méthyl-urée,
  - 15 - 1-(3-Bromo-phényl)-3-heptyl-1-méthyl-urée,
- ainsi que leurs sels.

21. Procédé de préparation d'un composé de formule (1) tel que défini à l'une des revendications 1 à 10, à partir du composé de formule (2) correspondant tel que défini à l'une des revendication 11 à 20, caractérisé qu'il met en œuvre :

- dans le cas où  $R_a=R_b=H$ , une réaction d'échange halogène-métal à partir du dérivé halogéné (2), suivie d'une addition de transméallation avec un alkylboronate, ou
- 25 - dans le cas où  $R_a$  et  $R_b$  sont liés entre eux pour former une chaîne alkylène ayant de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes alkyles ayant de 1 ou 4 atomes de carbone, une réaction avec un
- 30 dérivé  $R_aR_bB-BR_aR_b$ , en présence d'un catalyseur au palladium.

22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que les groupes fonctionnels amines, alcools ou acides carboxyliques du composé de formule (2) sont protégés sous forme permanente ou temporaire.

## 23. Utilisation d'un composé de formule (1)



5 dans laquelle :

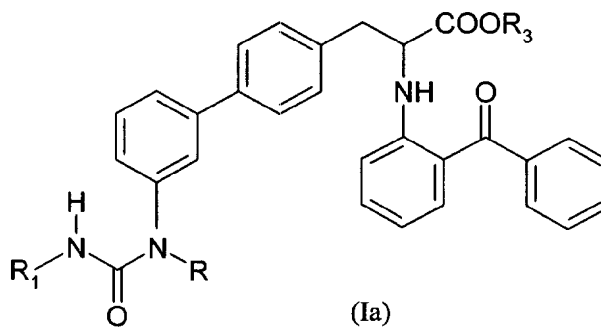
R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, et

10 R<sub>1</sub> représente un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement interrompu par au moins un hétéroatome choisi parmi : S, O et N, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique, un radical aryle, un radical aralkyle, un radical hétéroaryle, ou un radical 9-fluorenylméthyle,

15 et R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont tels que définis ci-dessous :

- soit R<sub>a</sub> = R<sub>b</sub> = H,
- soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont liés entre eux pour former une chaîne alkylène de 2 à 4 atomes de carbone, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupes alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

20 pour la préparation du composé de formule (Ia) correspondant:



avec R et R<sub>1</sub> tels que définis ci-dessus et

5

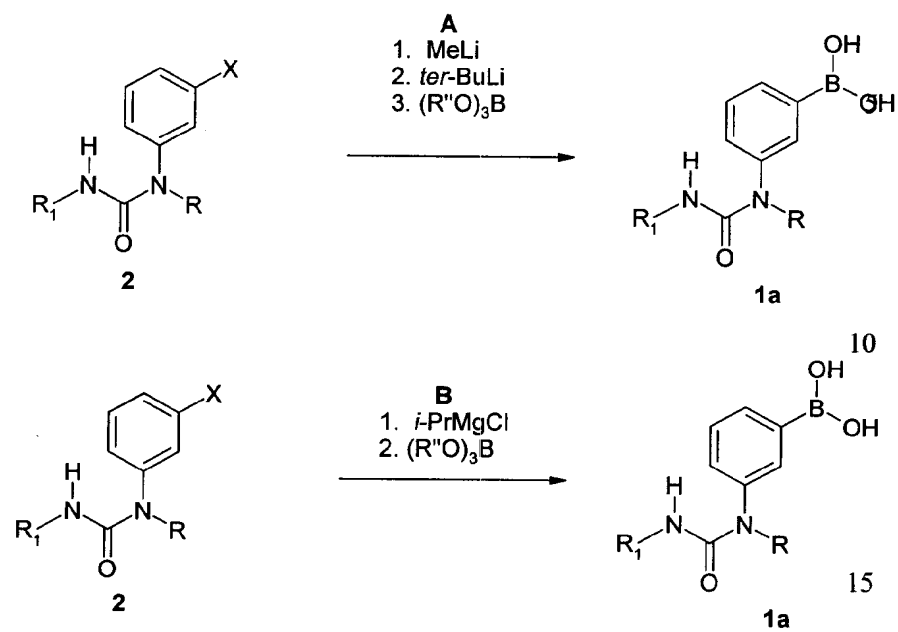
v étant un entier égal à 1, 2 ou 3, et R4 qui représente un

**groupe aryle, aralkyle, hétérocycle ou hétéroaryle.**

10

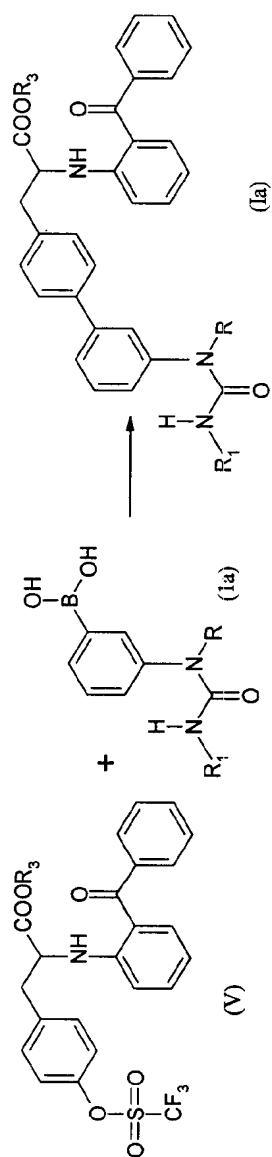
1/2

Figure 1



2/2

Figure 2





## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 658290  
FR 0413758

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	WO 2004/046091 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C; CLARY, LAURENCE; BOUIX-PETER,) 3 juin 2004 (2004-06-03) * page 27, ligne 19 - page 28, ligne 25; figure 1 *	1-24	C07C275/28 C07F5/02
A	EP 1 384 717 A (E.I. DUPONT DE NEMOURS AND COMPANY; MERCK & CO., INC) 28 janvier 2004 (2004-01-28) * le document en entier *	1-24	
A	WO 03/050067 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, SNC; BERNARDON, JEAN-MICHEL; BIADATTI) 19 juin 2003 (2003-06-19) * page 19, ligne 29 - page 20, ligne 3 * * page 24, ligne 14 - ligne 17 *	1-24	
A	SPEYER J L ET AL: "PASSIVE HOMING MISSILE GUIDANCE LAW BASED ON NEW TARGET MANEUVER MODELS" 1 septembre 1990 (1990-09-01), JOURNAL OF GUIDANCE AND CONTROL AND DYNAMICS, AIAA. NEW YORK, US, PAGE(S) 803-812 , XP000217344 ISSN: 0731-5090 * le document en entier *	1-24	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)  C07F
A	PEDIREDDI V R ET AL: "Boronic acids in the design and synthesis of supramolecular assemblies" 23 février 2004 (2004-02-23), TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, PAGE(S) 1903-1906 , XP004488571 ISSN: 0040-4039 * le document en entier *	1-24	
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10 août 2005		Kyriakakou, G	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	

 1  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 658290  
FR 0413758

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	PETER J. DUGGAN AND EDWARD M. TYNDALL: "Boron acids as protective agents and catalysts in Synthesis" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., 9 mai 2002 (2002-05-09), pages 1325-1339, XP002340150 GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH. * le document en entier *	1-24	
A	LITTKE A F ET AL: "Versatile Catalysts for the Suzuki Cross Coupling of Aryl-Boronic acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under mild conditions" 15 avril 2000 (2000-04-15), JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, PAGE(S) 4020-4028 , XP002170344 ISSN: 0002-7863 * le document en entier *	1-24	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10 août 2005		Kyriakakou, G	
<p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0413758 FA 658290**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **10-08-2005**  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004046091	A	03-06-2004	FR	2847251 A1	21-05-2004
			AU	2003290120 A1	15-06-2004
			WO	2004046091 A2	03-06-2004
-----					
EP 1384717	A	28-01-2004	US	5130439 A	14-07-1992
			US	5310928 A	10-05-1994
			US	5206374 A	27-04-1993
			EP	1384717 A2	28-01-2004
			AT	250043 T	15-10-2003
			AU	665388 B2	04-01-1996
			AU	3179293 A	15-06-1993
			CA	2123900 A1	27-05-1993
			CZ	9401205 A3	15-02-1995
			DE	69233208 D1	23-10-2003
			DE	69233208 T2	08-07-2004
			DK	643704 T3	19-01-2004
			EP	0643704 A1	22-03-1995
			ES	2203614 T3	16-04-2004
			FI	942282 A	17-05-1994
			JP	8500323 T	16-01-1996
			KR	212257 B1	02-08-1999
			KR	212405 B1	15-03-2000
			NO	941857 A	18-07-1994
			SK	57994 A3	08-02-1995
			WO	9310106 A1	27-05-1993
			PL	171453 B1	30-04-1997
			PL	176124 B1	30-04-1999
-----					
WO 03050067	A	19-06-2003	FR	2833258 A1	13-06-2003
			AU	2002366578 A1	23-06-2003
			BR	0215124 A	03-11-2004
			CA	2468892 A1	19-06-2003
			CN	1620414 A	25-05-2005
			EP	1456160 A2	15-09-2004
			WO	03050067 A2	19-06-2003
			JP	2005511731 T	28-04-2005
			US	2003195259 A1	16-10-2003
			ZA	200403845 A	04-01-2005
-----					